

Alles dreht sich um die Stuhlteste

Prof. Dr. Michael Jung, Mainz

Die Koloskopie gilt als Standard in der Primärdiagnostik des kolorektalen Karzinoms, da mit der endoskopischen Untersuchung nicht nur der Tumor selbst, sondern auch seine Frühformen diagnostiziert und – soweit möglich – in gleicher Sitzung Polypen abgetragen werden. Gleichzeitig ist es eine frustrierende Erkenntnis, dass die Akzeptanz der Koloskopie weit unter den Erwartungen geblieben ist.

Daher dreht sich alles um nichtinvasive, weniger aufwendige Tests, die Verdachtsmomente eines Tumors oder dessen Vorläufer präzisieren und damit die Indikation zur Koloskopie stärker definieren. Der fäkale immunologische Test (FIT) ist inzwischen gängig in der Stuhldiagnostik des kolorektalen Karzinoms und hat den früheren Guajac-basierten Test abgelöst.

Li X, Hu Y, Chen K, et al. Nonadherence to referral colonoscopy after positive fecal immunochemical test results increases the risk of distal colorectal cancer mortality. *Gastroenterology* 2023; 165:1558-1560

Und dennoch: eine ganze Anzahl an Patienten ignoriert auch nach positivem Stuhltest den Gang zur Darmspiegelung. Was aus diesen Patienten wird und welches Risiko sie tragen, ist nun in einer chinesischen Studie anhand eines populationsbasierten Screenings erfasst worden.

Dieses Programm schloss nahezu 600.000 Individuen zwischen 40 und 74 Jahren ein und identifizierte dabei 42.300 Patienten, die anschließend eine diagnostische Koloskopie in Anspruch nahmen, und 32.000, die diese Untersuchung nicht durchführten. Über 16 Jahre lang wurden diese Personen erfasst und auf die 10-Jahres kumulative Inzidenz und Sterblichkeit des Dickdarmkrebses untersucht. In der koloskopierten Gruppe lag die Anzahl des Darmkrebses bei 12,8/1.000 und die Sterblichkeit an Darmkrebs bei 2,48/1.000 Fälle verglichen mit den abstinenten mit 17/1.000 Fälle mit diagnostizierten Karzinomen zu einem späteren Zeitpunkt mit erhöhter Mortalität von 5,6/1.000 Fälle.

Interessanterweise lag die Tumorlokalisation bei den nicht koloskopierten Personen überwiegend im linken und nicht im rechten Kolon; auffallend auch, dass gerade Jüngere einem deutlich erhöhten Risiko ausgesetzt waren als die ältere Gruppe. Für diese Altersstufe bedeutet dies auch, dass sie eine höhere Prävalenz eines fortgeschrittenen Karzinoms aufgrund der Lebenszeit besitzen als die ältere Generation.

Hauptursache für die erhöhte Sterblichkeit der nicht koloskopierten Patienten insgesamt war das häufig späte Tumorstadium und die geringeren Frühveränderungen und damit auch der Verlust einer rechtzeitigen Entfernung von Vorstufen.

van de Schootbrugge - Vandermeer HJ, Kooyker AI, Wisse PHA, et al. Interval post-colonoscopy colorectal cancer following a negative colonoscopy a fecal immunochemical test-based screening program. Endoscopy 2023; 55: 1061-1069

Aber auch die Darmspiegelung bietet keine hundertprozentige Risikoreduktion. Was geschieht mit Patienten, die einen positiven Stuhltest (FIT-Test) aufweisen, bei denen aber anschließend keine Auffälligkeiten bei der Koloskopie diagnostiziert werden? Also mutmaßlich ein falsch positiver FIT-Test? In diesen Fällen wird dann eine endoskopische Kontrolle nach 10 Jahren empfohlen, da das Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, als sehr gering eingeschätzt wird. Treten jedoch Tumoren deutlich früher auf als die avisierte koloskopische Kontrolle, gilt dieses „Ausnahmekarzinom“ als sog. „Intervallkarzinom“.

Das niederländische Screening-Programm für kolorektales Karzinom mit einer Einladung an 55-75-jährige für einen FIT-Test alle 2 Jahre weist eine hohe Akzeptanz von 82 % auf. Bei einem positiven Test erfolgt die Weiterführung an eine Koloskopie. Nun gehen nicht alle Patienten auch zur endoskopischen Untersuchung. Basierend auf diesen umfangreichen Daten wurde ein Vergleich in 2 Gruppen vorgenommen. Eine Gruppe mit pos. FIT-Test, aber neg. Koloskopie mit 35.000 identifizierten Individuen und einer Kontrolle nach wenigstens 180 Tagen nach Koloskopie bzw. vor dem nächsten FIT-Test. Diese Gruppe wurde verglichen mit dem Auftreten eines Intervallkarzinoms in den restlichen Teilen der Population.

Identifiziert wurden 24 Karzinome innerhalb dieses kurzen Zeitraums mit einem berechneten Risiko von 6,85/1.000 Individuen bei einer Kontrolle 1,4 Jahre nach Primärkoloskopie. Interessanterweise waren nach 2,5 Jahren der Nachverfolgung die Risiken ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, in dieser Gruppe identisch mit denen, die zu Beginn eine negative Koloskopie aufwiesen.

In der Feinanalyse dieser interessanten Daten fällt auf, dass vorwiegend rechtsseitige Karzinome vorlagen ($2/3$), mehr bei Frauen und mehr in der Altersgruppe >70 Jahre, und dann in einem fortgeschrittenen Stadium.

Wenngleich die Krebs-Ziffern selbst nicht sehr hoch erscheinen, so weisen sie doch darauf hin, dass das Risiko nach negativer Koloskopie nicht zwingend 0 % ist, und dass (rechtes Kolon!) doch übersehene Vorläufer eine Rolle gespielt haben können. Auffallend ist, dass die Anzahl relativ früh diagnostizierter Karzinome bereits nach weniger als 2 Jahren gefunden wurde, und dass nach 2,5 Jahren kein Unterschied mehr bestand zu Patienten mit primär negativer Koloskopie.

Die Qualität des Endoskopikers ist nach wie vor der Schlüssel in der Vorsorge.

Imperiale TF, Porter K, Zella J, et al. Next-generation multitarget stool DNA-test for colorectal cancer screening. N Engl J Med 2024; 390: 984-993
Kommentiert: DK Rex, ASGE Journal scan March, 2024

Bei all dieser Distanz zur Darmspiegelung läuft vieles auf verbesserte, nichtinvasive Tests hinaus. Vor kurzem sind zwei verfeinerte kolorektale Screeningtests an größeren Patientengruppen vorgestellt worden, die umgehend Douglas Rex, ein bekannter amerikanischer Endoskopiker, für das ASGE Journal scan kommentiert hat.

Der sog. Multi Target Stool DNA-Test (mt-s-DNA-Test) wurde bei über 20.000 Personen gegen den klassischen FIT-Test und gegenüber einer klassischen Koloskopie überprüft. Dabei war der FIT-Test dem neuen Multi Target Stool DNA-Test unterlegen, sowohl in seiner Anzahl an gefundenen kolorektalen Karzinomen (Sensitivität FIT 67,3 % vs. 93,9 % DNA), und auch für fortgeschrittene präkanzeröse Läsionen (23% vs. 43 %).

Chung DC, Gray DM, Singh H, et al. A cell-free DNA blood-based test for colorectal cancer screening. N Engl J Med 2024; 390:973-983

Kommentiert: DK Rex, ASGE-Journal scan March, 2024

Auch ein neuer Bluttest wurde als sog. zellfreier DNA-Test (cf-DNA) bei 7.800 Personen eingesetzt, zeigt aber noch in 83 % eine geringere Karzinom-Sensitivität und nur 13 % Sensitivität für fortgeschrittene Läsionen. Dies ist kaum höher als die falsch-positive Rate von 10,4 %, so dass Bluttests nach wie vor in ihrer Aussage hinter Stuhltests rangieren.

Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Randomized trial of facilitated adherence to screening colonoscopy vs sequential fecal-based blood test. Gastroenterology 2023; 222-266

Hier hat Ann Zauber von Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York noch einmal einen verbesserten Guajac-basierten und sequentiellen Stuhltest gegen eine primäre Screening-Koloskopie an einem großen Patientenklintel verglichen. Der FOB-Test erreichte keine befriedigenden Daten, und auch die sequentielle Form bleibt hinter dem inzwischen eingeführten immunologischen FIT Test zurück. Interessanterweise war aber in dieser Studie einerseits die primäre Adhärenz zu einer Koloskopie unvergleichlich hoch, nämlich doppelt so hoch (83 %) gegenüber den 38 % des Stuhltestes; mit zusätzlichen Patienten, die von der Stuhl-Gruppe zur Koloskopie sich begeben hatten, erhöht sich die Akzeptanz noch einmal auf jetzt als 88 %.

Dies spricht – und das unterstreichen auch die Autoren – für ein hohes Maß an öffentlicher und medizinischer Information zusammen mit dem Beitrag der Medien und der Forcierung durch den Gesetzgeber in den Vereinigten Staaten, die eine solche Inanspruchnahme der Koloskopie erreichten. Verglichen mit der Akzeptanz in der angesehenen NordICC Studie aus Skandinavien mit 40 % scheinen die Europäer in dem Glauben um mehr Vorsorge eher ins Hintertreffen zu geraten.

Welche Überlegungen ergeben sich aktuell aus der Anzahl interessanter Übersichten und Studien?

Unbestritten ist die Koloskopie die Screening Methode Nr. 1 zur Entdeckung des kolorektalen Karzinoms und Entfernung seiner Vorläufer. Wer aber den endoskopischen Eingriff gar nicht möchte, dem bleibt der Rückgriff auf verbesserte Stuhltests, wie sie aktuell in erster Linie der FIT-Test darstellt. Doch auch dieser Test ist derzeit in verbesserten Modellen in der Überprüfung (Multitarget-Stuhltest), und die Aussicht, einen einfacheren Bluttest zur Risikoeinschätzung eines kolorektalen Karzinoms vorzunehmen, erscheint nicht fern. Schließlich gilt nach wie vor die Einschätzung (Ann Zauber), dass „der beste Test derjenige ist, der überhaupt vorgenommen wird und korrekt vonstattengeht“. Denn: irgendein Test ist immer noch besser als keiner, wenn asymptomatische Tumoren entdeckt werden sollen. Ein Schlüssel zur Risikominderung bleibt der koloskopierende Arzt; das unterstellen die Daten der Niederlande bei Patienten mit positivem Test und negativer

Koloskopie, und einer – wenngleich geringeren – Anzahl neu entdeckter Karzinome in kurzem Abstand nach Koloskopie.

Radadiya DR, Desai MD, Patel H, et al. Analyzing methods for reducing recurrence rates after EMR of large nonpedunculated colorectal polyps: an indirect pairwise comparison. Gastrointest Endosc 2024; 99: 326-336

Letztlich ist auch bei den Endoskopie-Techniken noch Raum für Verbesserungen hinsichtlich mehr Radikalität. So hat sich eine amerikanische Gruppe mit der Radikalität und dem Wiederauftreten von Polypen beschäftigt und dies an Methoden der Abtragung festgemacht.

In dieser Metaanalyse zeigte sich, dass bei der Abtragung flacher Polypen >15 mm Größe zusätzliche Techniken durchaus eine Rolle hinsichtlich der Radikalität spielen können. Das Polypen-Rezidiv, also das neuerliche Auftreten von Polypen an der ehemaligen Abtragungsstelle wurde deutlich reduziert, wenn zur endoskopischen Lokalabtragung (Mukosaresektion) auch eine zusätzliche Verkochung der ehemaligen Ränder mit der Schlingenspitze erfolgte. Auf jeden Fall war diese Technik der reinen Abtragung (Mukosaresektion) überlegen und hatte deutliche Vorteile gegenüber einer Randkoagulation mithilfe von Argon-Gas bei wassergefülltem Dickdarm.

Es lohnt sich offenbar demnach, nochmals die Ränder der Polypenabtragungsstelle zu verkochen als bei einer reinen Mukosaresektion zu belassen. Also weniger Lokalrezidive.